Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. Lendle

Vergleichende Untersuchungen über die Milchsäurebildung, den Milchsäureschwund und die Kohlenhydratabnahme im Gewebe unter aeroben und anaeroben Bedingungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

Vorgelegt von
Hans Brink
aus Elberfeld

1936

Druckausführung Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. Lendle

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547204_0076

Die Beziehung zwischen Milchsäurebildung und Kohlenhydratabnahme ist Gegenstand der Untersuchungen von Parnass und Wagner[1]), Meyerhof[2]), Hahn und Mitarbeiter[3]) und Haarmann[4]) gewesen. Bei Parnass und Wagner entsprechen die Milchsäuremengen nur in einzelnen Fällen dem Kohlenhydratschwund. Andere Versuche zeigen starke Abweichungen. Nach Meyerhof nehmen unter anaeroben Bedingungen beim Froschmuskel die Kohlenhydrate in demselben Maße ab, wie Milchsäure gebildet wird. Die Kohlenhydratabnahme ist nach Haarmann meist erheblich größer als die Milchsäurezunahme, was besonders für Herzmuskel und Hirn zutrifft. Diese Beziehungen gelten für die Kohlenhydratabnahme und Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen.

Die Einwirkung von Sauerstoff auf die Kohlenhydratabnahme und Milchsäurebildung in der Rindsmuskulatur wurde von Hahn und Mitarbeitern untersucht. Sie fanden, daß bei Sauerstoffgegenwart der Milchsäuregehalt des Muskels konstant bleibt. Das gleiche gilt auch für die Menge der Gesamtkohlenhydrate, die nur in einzelnen Fällen eine geringe Abnahme zeigt. Diese Angaben konnte Boyland[5]) (unter Meyerhof) z. T. bestätigen; die Gesamtkohlenhydrate wurden von ihm nicht bestimmt. In den meisten Fällen trat jedoch in der von ihm untersuchten Muskulatur von Kaninchen und Rind eine nicht unerhebliche Nachbildung von Milchsäure auf.

Vor allem war es Warburg[6]), der in seinen bekannten Untersuchungen über den Stoffwechsel der Tumoren zeigte, daß die von ihm so genannte Pasteur'sche Reaktion keine allgemeine Gültigkeit hat. Er stellte fest, daß es wohl gelingt, in ausgewachsenem

[1]) Parnass und Wagner: Biochem. Z. 61, 387, 1912.
[2]) Meyerhof: Pflügers Arch. 182, 284, 1920; Chemische Vorgänge im Muskel S. 116, Berlin, Julius Springer 1930.
[3]) Hahn, Fischbach und Niemer: Z. f. Biol. 91, 53, 1931.
[4]) W. Haarmann: Biochem. Z. 255, 142, 1932.
[5]) Boyland: ebenda 247, 418, 1931.
[6]) Warburg: Biochem. Z. 152, 309, 1924.

Gewebe die Glykolyse durch die Atmung zu unterdrücken, schlechter in embryonalem Gewebe und kaum in Retina- und Tumorgewebe. Allerdings scheint, wie aus der Arbeit von Crabtree[7]) hervorgeht, der Stoffwechsel des Tumorgewebes abhängig zu sein von dem Substrat, auf dem dasselbe wächst. Sonst intraperitoneal wachsende Tumoren zeigen bei subkutaner Verpflanzung eine Zunahme der Atmungsgröße. An dieser Stelle können auch die Ergebnisse von Haarmann[8]) an bestrahlten und unbestrahlten Tumoren erwähnt werden. Er fand, daß das Milchsäurebildungsvermögen bei erfolgreich bestrahlten Tumoren erheblich nachläßt.

Im Schrifttum findet man die widersprechendsten Angaben über den Einfluß der Glukose auf den Stoffwechsel. Aus den systematischen Untersuchungen von Haarmann[9]) geht hervor, daß sowohl die Milchsäurebildung, die Sauerstoffzehrung, die Dehydrierungsvorgänge und der Kohlenhydratstoffwechsel in ganz bestimmter Gesetzmäßigkeit abhängig sind von der Glukosekonzentration des Versuchsansatzes. Diese Gesetzmäßigkeit ist verschieden je nach dem untersuchten Organ und nach der Tierart.

Unter Sauerstoffabschluß treten im Skelettmuskel Milchsäurewerte auf, die erheblich höher sind als die unter Sauerstoff. Nach den Untersuchungen von Haarmann[10]) findet vor allem im Hirngewebe eine nur geringfügige Milchsäurenachbildung statt, mitunter sogar ein geringer Michsäureschwund. Dieser tritt besonders deutlich in Erscheinung, wenn den Versuchen Laktat hinzugesetzt wird. Dieser Milchsäureschwund läßt sich auch im Skelettmuskel und in allen übrigen Organen nachweisen, wenn die Milchsäurenachbildung aus den Kohlenhydratquellen des Gewebes durch Zusatz von monobromessigsaurem Natrium (1 : 500) unterdrückt wird.

Es geht hieraus hervor, daß der Organismus über Mittel und Wege verfügt, die Milchsäure auch anaerob zu entgiften. Dieses anaerobe Verschwinden der Milchsäure wurde von Hahn, Fischbach und Haarmann[11]) bereits früher aus einer Vermehrung der Brenztraubensäure nach Zusatz von Laktat erschlossen.

Da sich herausgestellt hatte, daß es gelingt, durch Zusatz von Laktat den anaeroben Milchsäureschwund zu steigern, lag der

---

[7]) Crabtree: Biochem. J. 23, 536 - 545, 1929, zit. n. Schmitz, Breslau (Ber. ü. d. ges. Physiol. 52, 556, 1932).

[8]) Haarmann: Biochem. Z. 280, 173, 1935.

[9]) derselbe und Stratmann: ebenda 256, 361, 1932; Diss. Münster 1934 von Flechtner und Scholle.

[10]) Haarmann: Biochem. Z. 256, 326, 1932.

[11]) Hahn, Fischbach und Haarmann: Z. f. Biol. 88, 516, 1928.

der Gedanke nahe, auch in gleicher Weise ein Verschwinden der Milchsäure in Sauerstoff sichtbar zu machen.

Es war der Zweck der vorliegenden Arbeit, festzustellen, welche Beziehung zwischen Milchsäurebildung und Kohlenhydratschwund bei vergleichenden Untersuchungen unter anaeroben und aeroben Bedingungen am gleichen Versuchsmaterial bestehen und wieweit die verschiedenen Gewebe der so genannten Pasteur'schen Reaktion gehorchen. Untersucht wurden: Herzmuskel von Rind und Hund, Skelettmuskel von Rind, Hund und Kaninchen und Hirn von Rind und Hund und zwar in Glukosekonzentrationsreihen von 0,1 — 0,5 %. Ferner sollte an Hand einer weiteren Versuchreihe der Milchsäureschwund bei Gegenwart von Sauerstoff einerseits ohne Laktatzusatz, andererseits bei Gegenwart verschiedener Laktatkonzentrationen verfolgt werden.

Versuchsanordnung.

Zu jedem Versuch wurden 3 — 6 g Gewebe, das entweder frisch vom Schlachthof bezogen wurde oder vom frisch getöteten Tier stammte, benutzt. Dasselbe wurde nach Befreiung von Fett, Fascien und Sehnengewebe in der Fleischmaschine zerkleinert und gut durchgemischt. Auf 1 g Gewebe kamen 2 ccm Phosphatpuffer m/7,5, $P_H = 7{,}36$ und, je nach der Art der Versuche, 2 ccm Flüssigkeit. In den Kontrollbestimmungen bestand diese aus destilliertem Wasser, in den Hauptversuchen aus 2 ccm Glukose von 0,25 bis 1,25 %, sodaß die Glukosekonzentrationen in den Ansätzen von 0,1 — 0,5 % betragen. Die Milchsäure wurde titrimetrisch bestimmt nach der Methode von Friedemann, Cotonio und Shaffer nach vorheriger Enteiweißung mit Sublimat-Salzsäure und Entfernung der Kohlenhydrate mittels der Kupfer-Kalk-Fällung.

Zur Gesamtkohlenhydratbestimmung wurde der Versuchsansatz in 2,2 %iger Salzsäure drei Stunden im siedenden Wasserbad hydrolysiert, in einen 200 ccm-Meßkolben gespült, die Salzsäure mit Natronlauge gegen Phenolphthalein neutralisiert und für je 6 g Gewebe 9 g Merkuriacetat, in 50 ccm Wasser gelöst, hinzugefügt. Nach Auffüllung auf 200 ccm und guter Durchmischung bleiben die Kolben zur Enteiweißung 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann saugt man den Niederschlag auf einer Porzellannutsche ab und entfernt aus dem Filtrat das überschüssige Quecksilbersalz durch Zinkstaub. Zu diesem Zweck setzt man reinen Zinkstaub zu, schüttelt gut durch und läßt über Nacht stehen. Da es darauf ankommt, sämtliches Quecksilbersalz aus

der Lösung zu entfernen, wird am nächsten Morgen nochmals Zinkstaub zugegeben, gut durchgeschüttelt und etwa 2 Std. stehen gelassen. Der Bodensatz von Zinkamalgam wird auf der Porzellannutsche abgesaugt. Vom Filtrat werden 150 ccm in einen 200 ccm-Meßkolben gebracht und mit Natronlauge gegen Phenolphthalein bis zur Rotfärbung versetzt, die man durch einige Tropfen Zinksulfatlösung wieder zum Schwinden bringt. Hierdurch erhält man eine voluminöse Fällung von Zinkhydroxyd, die noch die Reste der bei der Zuckerbestimmung störenden Substanzen mitreißt. Man füllt wieder auf 200 ccm auf, saugt ab und benutzt 50 — 100 ccm des Filtrates, je nach Zuckergehalt, zur Zuckerbestimmung nach Bertrand.

Für die Versuche benutzten wir 60 ccm fassende Weithalsflaschen, die für die Vakuumversuche nach Einfüllen von Gewebsbrei und entsprechenden Lösungen evakuiert und 3 — 4 Stunden im Thermostaten bei Zimmertemperatur stehen gelassen wurden. Bei den Ansätzen unter aeroben Bedingungen wird zunächst evakuiert, dann reiner Sauerstoff zugelassen und 3 — 4 Std. auf der Schüttelmaschine bei Zimmertemperatur langsam geschüttelt.

Bei den in Tabelle XI — XV angeführten Versuchen wurde zunächst das Verhalten der Milchsäure ohne Zusatz von Milchsäure (Natriumsalz), sodann nach Zusatz von steigenden Laktatkonzentrationen untersucht.

Versuchsergebnisse.

Die Tabellen I — III enthalten die Milchsäurewerte in mg auf 100 g Gewebe berechnet, die sich bei der Untersuchung vom Herzmuskel des Rindes und des Hundes, Skelettmuskel von Rind, Hund und Kaninchen und Hirn vom Hund einerseits im Vakuum und andererseits unter aeroben Bedingungen ergeben.

Hier zeigt sich zunächst die schon früher von Haarmann festgestellte Beziehung zwischen Milchsäurebildung und Glukosekonzentration. Das Maximum der Milchsäurebildung unter anaeroben Bedingungen liegt bei den einzelnen Organen bei verschieden hohen Konzentrationen, beim Skelettmuskel vom Kaninchen meist bei der physiologischen Konzentration von 0,1 %; beim Rind läßt die Milchsäurebildung mit ansteigender Glukosekonzentration nach, derart, daß mit Glukose weniger Milchsäure gebildet wird als im Kontrollversuch ohne Zusatz. Beim Herzmuskel liegt das Maximum der Milchsäurebildung bei höheren Glukosekonzentrationen, desgleichen beim Hirn. In allen Fällen ist die anaerobe Milchsäurebildung erheblich.

Tabelle I. Herzmuskel.
mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchs-bedingungen	Direkt	Glukosekonzentration in %						Versuchs-tier
			0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	
1	Vakuum	270	401	530	566	626	635	650	Hund
	O_2	270	241	225	205	241	209	209	„
2	Vakuum	276	270	384	414	462	440	438	„
	O_2	276	222	216	204	228	234	246	„
3	Vakuum	168	288	396	392	408	396	384	„
	O_2	168	180	186	198	180	180	192	„
4	Vakuum	194	378	534	531	543	540	573	„
	O_2	194	261	273	228	210	225	249	„
5	Vakuum	426	654	648	654	642	684	651	Rind
	O_2	426	408	420	408	441	432	435	„
6	Vakuum	426	534	558	546	531	516	453	„
	O_2	426	399	411	405	375	396	387	„
7	Vaknum	363	462	477	552	564	558	555	„
	O_2	363	378	408	381	375	387	387	„
8	Vakuum	413	456	538	558	555	588	575	„
	O_2	413	418	454	532	512	512	508	„

Tabelle II. Skelettmuskel.
mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchs-bedingungen	Direkt	Glukosekonzentration in %						Versuchs-tier
			0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	
1	Vakuum	760	1155	1125	1044	1056	1029	993	Rind
	O_2	760	684	675	684	660	630	666	„
2	Vakuum	456	882	879	873	858	843	840	Rind
	O_2	456	531	546	471	456	456	453	„
3	Vakuum	306	606	606	600	600	600	576	Hund
	O_2	306	468	462	390	450	414	462	„
4	Vakuum	675	1236	1326	1320	1242	1245	1256	Kanin-
	O_2	675	1116	1194	1101	1092	1131	1155	chen
5	Vakuum	750	900	897	894	903	894	906	Kanin-
	O_2	750	840	900	891	894	876	822	chen
6	Vakuum	615	885	882	915	903	915	849	Kanin-
	O_2	615	789	819	795	759	729	726	chen
7	Vakuum	561	936	975	945	933	909	867	Kanin-
	O_2	561	818	867	810	762	750	710	chen
8	Vakuum	432	795	750	663	654	654	648	Kanin-
	O_2	432	589	540	536	531	543	501	chen

Tabelle III. Hirn.

mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchs-bedingungen	Direkt	Glukosekonzentration in %						Versuchs-tier
			0,0	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	
1	Vakuum	227	246	360	456	630	462	456	Hund
	O_2	227	168	372	378	486	510	516	„
2	Vakuum	173	187	282	288	316	354	295	„
	O_2	173	194	288	324	302	324	280	„
3	Vakuum	174	198	432	520	540	588	558	„
	O_2	174	144	436	528	504	582	516	„
4	Vakuum	189	174	399	480	489	492	456	„
	O_2	189	150	435	498	456	447	432	„

Anders liegen die Verhältnisse, wenn man den Milchsäuregehalt der Gewebe bei Sauerstoffgegenwart untersucht. Dabei zeigt sich, daß die verschiedenen Organe sich nicht gleichsinnig verhalten. Im Herzmuskel von Hund und Rind unterdrückt Sauerstoff die Milchsäurebildung aus dem präformierten wie zugesetzten Kohlenhydrat vollkommen. Darüber hinaus wird ein Teil der ursprünglich vorhandenen Milchsäure zum Verschwinden gebracht. In den 8 von uns angestellten Versuchen trifft das in zwei Fällen (Vers. 1 u. 2) zu. In vier Fällen (Vers. 3, 5, 6 und 7) ist die Milchsäurebildung unter Sauerstoff praktisch gleichgeblieben. In Versuch 4 ist im Kontrollversuch und bei Zusatz von 0,1 % Glukose eine geringe Nachbildung erfolgt, die aber bei mittleren Glukosekonzentrationen unterdrückt wird. In Versuch 8 ist beim Rinderherzen in dem Kontrollversuch keine Milchsäure nachgebildet worden, wohl aber nach Glukosezusatz. Zusammenfassend kann für den Herzmuskel gesagt werden, daß die Milchsäurebildung im Sauerstoff aufhört.

Vollkommen abweichend verhält sich die Skelettmuskulatur vom Kaninchen und vom Hund. Während die Skelettmuskulatur vom Rind bei Sauerstoffgegenwart keine Milchsäurebildung zeigt, wird im Kaninchen- und Hundemuskel die Milchsäurenachbildung nicht unterdrückt. Wohl ist die gefundene Menge der Milchsäure gegenüber den Versuchen unter anaeroben Bedingungen eingeschränkt, trotzdem aber sehr erheblich. Die Milchsäurenachbildung wird geringer durch Erhöhung der Glukosekonzentration. Dies Verhalten zeigt sich in Versuch 5 bis 8, nicht aber in Versuch 4. Auch bei den Rindermuskelversuchen zeigt sich dieselbe Gesetzmäßigkeit.

Ein neuer Stoffwechseltyp tritt uns beim Hirn entgegen. Zunächst einmal ist hier die Milchsäurenachbildung ohne Zusatz auch unter anaeroben Bedingungen praktisch gleich Null. In Sauerstoffgegenwart nimmt der Milchsäuregehalt gewöhnlich sogar leicht ab. Das Bild ändert sich, wenn gleichzeitig Glukose dem Gewebe zugesetzt wird. Sowohl mit als ohne Sauerstoff werden die gleichen Milchsäuremengen aus Glukose nachgebildet. Sauerstoff wirkt also in keiner Weise auf die Milchsäurebildung ein. Es ist dies ein Verhalten, wie es nach Warburg für die bösartigen Tumoren zu fordern wäre. Bei ihnen ist die Milchsäurebildung im Vergleich zu allen übrigen Gewebsarten enorm groß, wie auch die Versuche von Haarmann an menschlichen Tumoren bei verschiedenen Glukosekonzentrationen zeigen.

In den bisher beschriebenen Versuchen wurden die Ansätze nur auf die Milchsäuremengen mit und ohne Sauerstoff untersucht. Im Folgenden wurde neben der Milchsäure auch die Abnahme der Kohlenhydrate bestimmt. Die Versuche wurden gleichfalls an Herz, Skelettmuskel und Hirn angestellt. Die Versuchsergebnisse sind in den Tabellen IV — VII zusammengefaßt. Die Versuche der Tabellen IV — VI erhielten einen Zusatz von ansteigenden Glukosemengen, die Versuche in Tabelle VII einen Zusatz von Glykogen. In den mit a bezeichneten Tabellen sind die Milchsäure- und Hexosewerte in mg auf 100 g Gewebe angegeben, in den mit b bezeichneten Tabellen sind die Differenzen der Milchsäure und Hexosewerte aus den direkten und Digestionsversuchen angeführt.

Die Herzmuskelversuche vom Rind (Tabelle IV) sind in ihren Ergebnissen einheitlich. In Sauerstoff werden bei Glukosezusatz erheblich größere Mengen Kohlenhydrat abgebaut als unter Sauerstoffabschluß. Besonders stark sind die Unterschiede in Versuch 1 und 4. In Versuch 1 z. B. ist in Sauerstoff 3 — 4 mal mehr Kohlenhydrat verschwunden als im Vakuum. Die Kohlenhydratabnahme steigt in allen Versuchen mit der Glukosekonzentration an bis zu einem Maximum bei 0,3 — 0,4 %. Bei höherer Zuckerkonzentration geht die Kohlenhydratabnahme wieder herunter. In den entsprechenden Kontrollversuchen ohne Glukosezusatz ist die Kohlenhydratabnahme mit und ohne Sauerstoff annähernd gleich groß. Die Milchsäurebildung ist in allen Fällen durch Sauerstoff vollkommen unterdrückt worden. Lediglich in Versuch 1 tritt eine geringe Milchsäurenachbildung auf. Abweichend vom Rinderherz verhält sich Hundeherz. Hier ist die Kohlenhydratabnahme unter anaeroben Bedingungen um ein mehrfaches höher als in Sauerstoff.

Tabelle IVa. Herzmuskel.

Nr.	Glukose-konzentration in %	mg-% Milchsäure			mg-% Hexose			Versuchstier
		nach 0 Std.	nach 3 Std.		nach 0 Std.	nach 3 Std.		
			Vakuum	O_2		Vakuum	O_2	
1	0,0	413	456	418	414	380	380	Rind
	0,1	413	538	454	861	730	432	„
	0,2	413	558	532	1308	1116	805	„
	0,3	413	555	510	1755	1578	1172	„
	0,4	413	588	512	2202	2006	1348	„
	0,5	413	575	508	2649	2480	1840	„
2	0,0	426	534	399	828	458	338	„
	0,1	426	558	411	1244	828	710	„
	0,2	426	546	405	1660	1224	1130	„
	0,3	426	531	375	2076	1614	1504	„
	0,4	426	516	396	2492	2100	2040	„
	0,5	426	453	387	2908	2560	2460	„
3	0,0	168	288	180	684	498	596	Hund
	0,1	168	396	186	1104	820	1030	„
	0,2	168	392	198	1524	1248	1470	„
	0,3	168	408	180	1944	1680	1870	„
	0,4	168	396	180	2364	2084	2270	„
	0,5	168	384	192	2784	2445	2720	„
4	0,0	426	654	408	370	129	155	Rind
	0,1	426	648	420	830	580	438	„
	0,2	426	654	408	1290	1016	854	„
	0,3	426	642	441	1750	1456	1086	„
	0,4	426	684	432	2210	1870	1712	„
	0,5	426	651	435	2670	2400	2194	„
5	0,0	470	711	459	455	202	224	„
	0,1	470	804	429	908	675	609	„
	0,2	470	732	402	1361	990	910	„
	0,3	470	705	474	1814	1446	1345	„
	0,4	470	681	468	2267	2020	1930	„
	0,5	470	672	399	2720	2406	—	„
6	0,0	468	627	450	492	310	338	„
	0,2	468	621	447	2280	1930	1750	„
7	0,0	363	462	378	560	445	458	„
	0,2	363	552	381	1404	1214	920	„
	0,4	363	558	387	2248	2016	1830	„

Die Versuche zeigen, daß die an den Herzen der einen Tierart gewonnenen Versuchsergebnisse nicht ohne weiteres auf die einer anderen Tierart übertragen werden dürfen, wie wir das in gleicher Weise für den Milchsäurestoffwechsel des Skelettmuskels gesehen haben.

Tabelle IVb. Herzmuskel.

Nr.	Glukose-konzentration	Milchsäure in mg-%. Differenz zum direkten Versuch		Hexose in mg-%. Differenz zum direkten Versuch		Versuchs-tier
		Vakuum	O_2	Vakuum	O_2	
1	0,0	+ 43	+ 5	— 34	— 34	Rind
	0,1	+ 125	+ 41	— 131	— 429	„
	0,2	+ 145	+ 119	— 192	— 503	„
	0,3	+ 142	+ 97	— 177	— 583	„
	0,4	+ 175	+ 99	— 196	— 854	„
	0,5	+ 162	+ 95	— 169	— 809	„
2	0,0	+ 108	— 27	— 370	— 590	„
	0,1	+ 132	— 15	— 416	— 534	„
	0,2	+ 120	— 21	— 434	— 530	„
	0,3	+ 105	— 51	— 462	— 572	„
	0,4	+ 90	— 30	— 392	— 452	„
	0,5	+ 27	— 39	— 348	— 448	„
3	0,0	+ 120	+ 12	— 186	— 86	Hund
	0,1	+ 228	+ 18	— 284	— 74	„
	0,2	+ 224	+ 30	— 276	— 54	„
	0,3	+ 240	+ 12	— 264	— 74	„
	0,4	+ 228	+ 12	— 280	— 94	„
	0,5	+ 216	+ 24	— 339	— 64	„
4	0,0	+ 228	— 18	— 241	— 215	Rind
	0,1	+ 222	— 6	— 250	— 392	„
	0,2	+ 228	— 18	— 274	— 436	„
	0,3	+ 216	+ 15	— 294	— 664	„
	0,4	+ 258	+ 6	— 340	— 498	„
	0,5	+ 225	+ 9	— 270	— 476	„
5	0,0	+ 241	— 11	— 253	— 231	„
	0,1	+ 334	— 41	— 233	— 299	„
	0,2	+ 262	— 68	— 371	— 451	„
	0,3	+ 235	— 4	— 368	— 469	„
	0,4	+ 211	— 2	— 247	— 337	„
	0,5	+ 202	— 71	— 214	—	„
6	0,0	+ 159	— 18	— 182	— 154	„
	0,2	+ 153	— 21	— 350	— 530	„
7	0,0	+ 99	+ 15	— 115	— 102	„
	0,2	+ 189	+ 18	— 190	— 484	„
	0,4	+ 195	+ 24	— 232	— 418	„

Für die Skelettmuskelversuche (Tabelle Va und b) läßt sich keine allgemeine Gesetzmäßigkeit aufstellen. Die Kohlenhydratabnahme ist unter Sauerstoffabschluß und in Sauerstoffgegenwart in der Mehrzahl der Versuche fast gleich. Nur in Versuch 1 und 5 ist die Zuckerabnahme in Sauerstoff geringer als ohne Sauerstoff. Die stärkste Kohlenhydratabnahme tritt von Fall zu Fall bei

verschiedenen Glukosekonzentrationen auf, zwischen 0,1 und 0,4%. Bei 0,5% geht die Kohlenhydratabnahme stets herunter. Die Milchsäurebildung wird, wie schon eingangs ausgeführt wurde, nur im Rindermuskel durch Sauerstoff unterdrückt, nicht aber in der Kaninchen- und Hundemuskulatur.

Tabelle Va. Skelettmuskel.

Nr.	Glukose-konzentration in %	Milchsäure in mg-%			Hexose in mg-%			Versuchstier
		nach 0 Std.	nach 3 Std.		nach 0 Std.	nach 3 Std.		
			Vakuum	O_2		Vakuum	O_2	
1	0,0 Kontrolle	306	606	468	624	322	452	Hund
	0,1	306	606	462	1043	749	882	"
	0,2	306	600	390	1460	1162	1270	"
	0,3	306	600	450	1870	1350	—	"
	0,4	306	600	414	2296	1840	1960	"
	0,5	306	576	462	2714	2296	2420	"
2	0,0	675	1236	1116	1018	415	556	Kaninchen
	0,1	675	1326	1194	1454	740	885	"
	0,2	675	1320	1101	1890	1252	1342	"
	0,3	675	1242	1092	2326	1680	1776	"
	0,4	675	1245	1131	2762	2140	2260	"
	0,5	675	1256	1155	3200	2578	2700	"
3	0,0	750	900	840	666	458	396	"
	0,1	750	897	900	1145	818	800	"
	0,2	750	894	891	1624	1134	1230	"
	0,3	750	903	894	2103	1680	1702	"
	0,4	750	894	876	2582	2226	2218	"
	0,5	750	906	822	3060	2744	2820	"
4	0,0	615	885	789	930	630	685	"
	0,1	615	882	819	1368	1082	1082	"
	0,2	615	915	795	1806	1360	1510	"
	0,3	615	903	759	2244	1900	1820	"
	0,4	615	915	729	2682	2412	2290	"
	0,5	615	849	726	3120	2900	2860	"
5	0,0	456	882	531	840	412	645	Rind
	0,1	456	879	546	1256	830	1054	"
	0,2	456	873	471	1668	1226	1400	"
	0,3	456	858	456	2082	1680	1770	"
	0,4	456	843	456	2496	2094	2200	"
	0,5	456	840	453	2920	2560	2674	"
6	0,0	760	1155	684	710	320	404	"
	0,1	760	1125	675	1154	798	805	"
	0,2	760	1044	684	1598	1260	1240	"
	0,3	760	1056	660	2042	1556	1590	"
	0,4	760	1029	630	2486	2044	1990	"
	0,5	760	993	666	2930	2660	2582	"

Tabelle Vb. Skelettmuskel.

Nr.	Glukose-konzentration in %	Differenz in mg-% Milchsäure		Differenz in mg-% Hexose		Versuchstier
		Vakuum	O_2	Vakuum	O_2	
1	0,0	+ 300	+ 162	− 302	− 172	Hund
	0,1	+ 200	+ 156	− 293	− 160	„
	0,2	+ 294	+ 84	− 298	− 190	„
	0,3	+ 294	+ 144	− 520	—	„
	0,4	+ 294	+ 108	− 456	− 336	„
	0,5	+ 270	+ 156	− 418	− 294	„
2	0,0	+ 561	+ 431	− 603	− 462	Kaninchen
	0,1	+ 651	+ 519	− 714	− 569	„
	0,2	+ 644	+ 426	− 638	− 548	„
	0,3	+ 567	+ 417	− 646	− 550	„
	0,4	+ 570	+ 456	− 622	− 502	„
	0,5	+ 581	+ 480	− 622	− 500	„
3	0,0	+ 157	+ 90	− 208	− 270	„
	0,1	+ 147	+ 150	− 327	− 345	„
	0,2	+ 144	+ 141	− 490	− 394	„
	0,3	+ 153	+ 144	− 423	− 401	„
	0,4	+ 144	+ 126	− 356	− 364	„
	0,5	+ 156	+ 72	− 316	− 240	„
4	0,0	+ 270	+ 174	− 300	− 245	„
	0,1	+ 267	+ 204	− 286	− 286	„
	0,2	+ 300	+ 180	− 446	− 296	„
	0,3	+ 283	+ 144	− 344	− 424	„
	0,4	+ 300	+ 114	− 270	− 392	„
	0,5	+ 234	+ 111	− 220	− 260	„
5	0,0	+ 426	+ 75	− 428	− 195	Rind
	0,1	+ 423	+ 90	− 426	− 202	„
	0,2	+ 417	+ 15	− 442	− 268	„
	0,3	+ 402	± 0	− 402	− 312	„
	0,4	+ 387	± 0	− 402	− 296	„
	0,5	+ 384	= 3	− 360	− 246	„
6	0,0	+ 395	− 76	− 390	− 306	„
	0,1	+ 365	− 85	− 356	− 349	„
	0,2	+ 284	− 76	− 338	− 358	„
	0,3	+ 296	− 100	− 486	− 452	„
	0,4	+ 269	− 100	− 442	− 496	„
	0,5	+ 233	− 84	− 270	− 352	„

Recht einheitlich sind die Versuchsergebnisse mit Hirngewebe (Tabelle VIa und b). Hier beobachten wir im Sauerstoff eine stärkere Kohlenhydratabnahme als bei Sauerstoffabschluß. Dabei ist die Milchsäurenachbildung aus Glukose annähernd gleich stark in Sauerstoff wie im Vakuum. Es muß mithin ein Teil der Glukose oder ein Teil der daraus gebildeten Milchsäure oxydativ verschwunden sein. Die Versuche zeigen weiter, daß nur ein Teil der Glukose als Milchsäure wieder erscheint.

Bildet man den Quotienten aus entstandener Milchsäure und verschwundener Glukose, so ist dieser stets kleiner als 1. In Sauerstoff werden maximal 75 % der abgebauten Glukose in Milchsäure umgewandelt, unter Sauerstoffabschluß dagegen 86 %. Überhaupt sind die Quotienten bei Sauerstoffgegenwart kleiner, da der Kohlenhydratabbau dabei z. T. oxydativ erfolgen kann. Es ergibt sich weiterhin, daß gewisse Beziehungen zwischen der Größe des Quotienten und der Glukosekonzentration bestehen. In Versuch 2 und 3 erreicht der Quotient bei einer Glukosekonzentration von 0,3 % seinen tiefsten Wert. Das gilt sowohl für die Sauerstoff- als auch für die Vakuumversuche. Nur der Quotient bei 0,2 % Glukose in Sauerstoff (Versuch 2) fällt aus der Reihe. In Versuch 1 liegen die Verhältnisse im Vakuumversuch anders. Hier entfällt bei 0,3 % Glukose der weitaus größte Teil auf die Milchsäure. Der Quotient ist hier also größer als bei anderen Glukosekonzentrationen. In Sauerstoff findet der stärkste Zuckerschwund bei 0,2 % statt. Die stärkste Zuckerabnahme (Tabelle IV b) tritt bei höheren Glukosekonzentrationen (0,3 — 0,5 %) auf.

Tabelle VI a. Hirn.

Nr.	Glukosekonzentration in %	Milchsäure in mg-%			Hexose in mg-%			Versuchstier
		nach 0 Std.	nach 3 Std.		nach 0 Std.	nach 3 Std.		
			Vakuum	O_2		Vakuum	O_2	
1	0,0	227	246	168	122	96	60	Hund
	0,1	227	360	372	617	388	236	„
	0,2	227	456	378	1112	820	564	„
	0,3	227	630	486	1606	1116	992	„
	0,4	227	462	510	2102	1564	1388	„
	0,5	227	456	516	2592	2084	1908	„
2	0,0	173	187	194	130	113	111	„
	0,1	173	287	288	634	464	388	„
	0,2	173	288	324	1120	920	896	„
	0,3	173	316	302	1644	1376	1364	„
	0,4	173	354	324	2115	1868	1792	„
	0,5	173	295	280	2604	2436	2204	„
3	0,0	174	198	144	134	112	102	„
	0,1	174	432	436	628	325	279	„
	0,2	174	520	528	1140	700	625	„
	0,3	174	540	504	1632	1088	996	„
	0,4	174	588	582	2120	1612	1456	„
	0,5	174	558	516	2606	2158	2008	„

Tabelle VIb. Hirn.

Nr.	Glukosekonzentration in %	Differenz in mg-% Milchsäure		Differenz in mg-% Hexose		Quotient: $Q = \frac{\text{Milchsäurebildung}}{\text{Hexoseabnahme}}$		Versuchstier
		Vakuum	O_2	Vakuum	O_2	Vakuum	O_2	
1	0,0	+ 19	— 59	— 26	— 62	—	—	Hund
	0,1	+133	+145	—229	—381	0,58	0,52	„
	0,2	+229	+151	—292	—548	0,79	0,28	„
	0,3	+403	+259	—490	—614	0,83	0,42	„
	0,4	+235	+283	—538	—714	0,44	0,40	„
	0,5	+229	+289	—508	—684	0,45	0,42	„
2	0,0	+ 14	+ 71	— 17	— 19	—	—	„
	0,1	+109	+115	—170	—246	0,64	0,47	„
	0,2	+115	+151	—200	—224	0,58	0,68	„
	0,3	+143	+129	—268	—280	0,55	0,42	„
	0,4	+181	+151	—247	—323	0,73	0,48	„
	0,5	+122	+107	—168	—400	0,73	0,27	„
3	0,0	+ 24	— 30	— 22	— 32	—	—	„
	0,1	+258	+262	—303	—349	0,85	0,75	„
	0,2	+346	+354	—440	—515	0,79	0,69	„
	0,3	+366	+330	—544	—636	0,67	0,57	„
	0,4	+414	+408	—508	—664	0,81	0,62	„
	0,5	+384	+342	—448	—598	0,86	0,69	„

In den bisherigen Versuchen wurde das Verhalten des Glukoseabbaues in den einzelnen Organen untersucht. In den in Tabelle VII wiedergegebenen Versuchen soll der Abbau des Glykogens näher geprüft werden. Im Gegensatz zu den Glukoseversuchen wurden hier keine Konzentrationsreihen angesetzt, sondern nur das Verhalten von 0,2 % zugesetztem Glykogen verfolgt. Die Glykogenabbauversuche wurden an Skelett- und Herzmuskel durchgeführt.

Im Skelettmuskel wie im Herzmuskel vom Rind wird die Milchsäurebildung sowohl aus den präformierten Kohlenhydraten als auch aus dem zugesetzten Glykogen vollkommen unterdrückt, bzw. gegenüber den Versuchen unter Sauerstoffabschluß sehr stark eingeschränkt. Im Kaninchenmuskel erfolgt auch in Sauerstoff eine sehr erhebliche Milchsäurenachbildung aus Glykogen, die etwa $^2/_3$ so groß ist wie im Vakuumversuch.

Die Kohlenhydratabnahme ist beim Skelettmuskel vom Rind in Sauerstoff erheblich niedriger als anaerob; besonders eindrucksvoll ist Versuch 1 und 2. Kaninchenmuskel und Herzmuskulatur

Tabelle VIIa.

Nr.	Zusatz	Milchsäure in mg-%			Hexose in mg-%			Organ	Versuchstier
		nach 0 Std.	nach 3 Std.		nach 0 Std.	nach 3 Std.			
			Vakuum	O_2		Vakuum	O_2		
1	ohne Zusatz	357	690	405	820	352	704	Muskel	Rind
	Glykogen	357	771	423	1960	1196	1860	„	„
2	ohne Zusatz	378	841	437	930	426	855	„	„
	Glykogen	378	900	483	2080	1236	1570	„	„
3	ohne Zusatz	760	1155	684	710	320	404	„	„
	Glykogen	760	1140	708	1960	1330	1400	„	„
4	ohne Zusatz	615	744	726	398	253	238	„	Kanin-
	Glykogen	615	1320	1080	1402	584	543	„	chen
5	ohne Zusatz	470	711	459	455	202	224	Herz	Rind
	Glykogen	470	627	432	1704	1290	1322	„	„
6	ohne Zusatz	426	654	408	370	129	155	„	„
	Glykogen	426	633	456	1370	742	692	„	„

Tabelle VIIb.

Nr.	Zusatz	Milchsäure in mg-% Differenz zum direkten Versuch		Hexose in mg-% Differenz zum direkten Versuch		Organ	Versuchstier
		Vakuum	O_2	Vakuum	O_2		
1	ohne Zusatz	+333	+ 48	—468	—116	Muskel	Rind
	Glykogen	+414	+ 66	—764	—100	„	„
2	ohne Zusatz	+463	+ 59	—504	— 75	„	„
	Glykogen	+528	+105	—844	—510	„	„
3	ohne Zusatz	+395	— 76	—390	—306	„	„
	Glykogen	+380	— 52	—630	—560	„	„
4	ohne Zusatz	+129	+111	—145	—160	„	Kaninch.
	Glykogen	+705	+465	—818	—859	„	„
5	ohne Zusatz	+241	— 11	—253	—231	Herz	Rind
	Glykogen	+157	— 38	—414	—382	„	„
6	ohne Zusatz	+232	— 18	—241	—215	„	„
	Glykogen	+207	+ 30	—628	—678	„	„

vom Rind verhalten sich hinsichtlich der Kohlenhydratabnahme, nicht aber der Milchsäurebildung, gleich. Sowohl anaerob als auch unter oxydativen Verhältnissen ist die Zuckerabnahme gleich. In

allen Fällen ist bei Glykogenzusatz erheblich mehr Kohlenhydrat verschwunden, als Milchsäure gebildet wurde. Im Rindsmuskel sind nur 54 — 63 % der verschwundenen Kohlenhydrate als Milchsäure wieder erschienen, im Herzmuskel sogar nur 33 — 38 %. Ohne Zusatz von Glykogen besteht eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Milchsäurebildung und Kohlenhydratabnahme.

Die Versuche zeigen also, daß die Milchsäurebildung, ähnlich wie für Glukose gezeigt wurde, auch von der Glykogenkonzentration abhängig sein muß.

Wie aus den bisherigen Versuchen hervorgeht, läßt sich die Milchsäurebildung im Gewebe nicht in allen Fällen durch Sauerstoff unterdrücken.

In den folgenden Versuchen wurden einige Verbindungen untersucht, von denen wir wissen, daß sie unter anaeroben Bedingungen Milchsäure bilden können. Es sind dies folgende Stoffe: Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Fumarsäure und Bernsteinsäure. Die Ergebnisse sind aus den Tabellen VIII — X ersichtlich. Es ergab sich dabei, daß die Milchsäurebildung aus Methylglyoxal im Skelettmuskel durch Sauerstoff nicht unterdrückbar ist, wohl aber eingeschränkt wird. Merkwürdigerweise bildet auch Brenztraubensäure in Sauerstoff Milchsäure. Dieser Vorgang ist umso unverständlicher, als es sich dabei um keine Oxydation, sondern um einen Hydrierungsvorgang handelt.

Recht eigenartige Ergebnisse zeigen die Versuche mit Fumar- und Bernsteinsäure. Beide Säuren bilden auch in Sauerstoff Milchsäure, unter anaeroben Bedingungen nur die Fumarsäure, nicht aber die Bernsteinsäure. Im Skelettmuskel vom Kaninchen und Rind wird in Sauerstoff sogar erheblich mehr Milchsäure gebildet als anaerob.

Der Mechanismus dieser eigenartigen Vorgänge ist zunächst noch vollkommen unklar. Er weist aber Analogien zu früheren Ergebnisen von Hahn und Haarmann[12]) auf. Sie fanden, daß

Tabelle VIII.
mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchsbedingungen	Direkt	Kontrolle	Methyl-Glyoxal	Organ	Versuchstier
1	O_2	486	504	1524	Muskel	Rind
	Vakuum	486	666	1716	„	„
2	O_2	684	813	942	„	Kaninchen
	Vakuum	684	894	1545	„	„

[12]) Hahn und Haarmann: Z. f. Biol. 87, 465, 1928.

Fumar- und Äpfelsäure anaerob Kohlendioxyd abspalten, nicht aber Bernsteinsäure. Ein gleiches Verhalten wie die Kohlendioxydbildung, die eine Verkürzung der Reaktionskette beweist, finden wir bei der Milchsäurebildung. Dies würde zugleich bedeuten, daß unter Sauerstoffabschluß und ohne Zusatz von Wasserstoffakzeptoren. z. B. Methylenblau, ein Abbau der Bernsteinsäure im Gewebe nicht stattfindet. Allem Anschein nach kann eine Dehydrierung der Bernsteinsäure durch das Gewebe nicht erfolgen, weil das Redoxpotential der noch hypothetischen intermediären Wasserstoffakzeptoren nicht ausreichend ist. Anders bei Fumar- und Äpfelsäure; hier kann die Dehydrierung geleistet werden.

Tabelle IX.
mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchsbedingungen	Direkt	Kontrolle	Brenztraubensäure		Organ	Versuchstier
				0,2%	0,4%		
1	O_2	423	411	—	711	Herz	Rind
	Vakuum	423	660	—	750	„	„
2	O_2	492	513	780	—	„	„
3	O_2	474	510	747	681	Muskel	„
4	O_2	366	504	744	—	„	„
5	O_2	234	228	270	—	Hirn	„
	Vakuum	234	240	288	—	„	„

Tabelle X.
mg-% Milchsäure.

Nr.	Versuchsbedingungen	Direkt	Kontrolle	Fumarsäure		Bernsteinsäure		Organ	Versuchstier
				0,2%	0,4%	0,2%	0,4%		
1	O_2	423	411	435	510	537	522	Herz	Rind
	Vakuum	423	660	693	669	663	669	„	„
2	O_2	684	813	875	945	882	984	Muskel	Kaninchen
	Vakuum	684	894	999	1068	879	840	„	
3	O_2	330	312	384	532	372	417	„	Rind
	Vakuum	330	330	471	498	330	321	„	„
4	O_2	474	510	565	612	—	—	„	„
5	O_2	159	159	264	318	165	168	Leber	„
	Vakuum	159	186	267	252	141	135	„	„
6	O_2	234	228	228	—	294	285	Hirn	„
	Vakuum	234	240	309	312	255	234	„	„
7	O_2	768	813	888	972	834	852	Muskel	Kaninchen
	Vakuum	768	822	801	903	744	840	„	

Tabelle XI.

Nr.	Milchsäure in mg-%			Differenz Milchsäure in mg-%		Orgau	Versuchs-tier
	direkt	nach 3 Std.		Vakuum	O_2		
		Vakuum	O_2				
1	270	401	241	+131	— 29	Herz	Hund
2	168	288	180	+120	+ 12	,,	,,
3	194	378	261	+184	+ 67	,,	,,
4	276	270	222	— 6	— 54	,,	,,
5	426	654	408	+228	— 18	,,	Rind
6	426	534	399	+108	— 27	,,	,,
7	363	462	378	+ 99	+ 15	,,	,,
8	413	456	418	+ 43	+ 5	,,	,,
9	470	711	459	+241	— 11	,,	,,
10	468	627	450	+159	— 18	,,	,,
11	423	660	411	+237	— 12	,,	,,
12	413	455	383	+ 42	— 30	,,	,,
13	760	1155	684	+395	— 76	Muskel	,,
14	456	882	531	+426	+ 75	,,	,,
15	357	690	405	+333	+ 48	,,	,,
16	378	841	437	+463	+ 59	,,	,,
17	486	666	504	+180	+ 18	,,	,,
18	330	330	312	± 0	— 18	,,	,,
19	306	606	468	+300	+162	,,	Hund
20	675	1236	1116	+561	+441	,,	Kaninchen
21	750	900	840	+150	+ 90	,,	,,
22	615	885	789	+270	+174	,,	,,
23	561	936	818	+375	+257	,,	,,
24	432	795	589	+363	+157	,,	,,
25	712	745	725	+ 33	+ 13	,,	,,
26	615	744	726	+129	+111	,,	,,
27	684	894	813	+210	+129	,,	,,
28	768	822	813	+ 54	+ 45	,,	,,
29	227	246	168	+ 19	— 59	Hirn	Hund
30	173	187	194	+ 14	+ 17	,,	,,
31	174	198	144	+ 24	— 30	,,	,,
32	189	174	150	— 15	— 39	,,	,,
33	141	189	157	+ 48	+ 16	,,	,,
34	234	240	228	+ 6	— 6	,,	Rind
35	241	227	218	— 14	— 23	,,	,,
36	159	186	159	+ 27	± 0	Leber	,,
37	148	185	166	+ 36	+ 17	,,	Hund
38	178	174	172	— 4	— 6	,,	Kaninchen

Tabelle XI enthält die Milchsäurewerte ohne Laktatzusatz nach dreistündiger Digestion unter Sauerstoffabschluß und nach Behandeln mit Sauerstoff. Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt.

In den Versuchen der Tabellen XII — XIV wurden außerdem noch steigende Konzentrationen von Milchsäure zugesetzt. Die Versuche wurden an der Herzmuskulatur von Hund und Rind, Skelettmuskel von Rind, Hund und Kaninchen, Hirn von Rind und Hund, ferner an Leber von Rind und Hund angestellt. Wie aus Tabelle XI hervorgeht, bleiben die Milchsäurewerte unter Sauerstoff im Herzmuskel, Skelettmuskel vom Rind, ferner in Hirn und Leber gegenüber den direkten Versuchen annähernd gleich.

Tabelle XII.

Nr.	Laktatzusatz in % Milchsäure	Milchsäure in mg-%			Differenz Milchsäure in mg-%		Organ	Versuchstier
		nach 0 Std.	nach 3 Std.		Vakuum	O_2		
			Vakuum	O_2				
1	0,0	413	455	383	+ 42	— 30	Herz	Rind
	0,1	913	960	861	+ 47	— 52	„	„
	0,2	1413	1271	1233	—142	—180	„	„
	0,3	1913	1742	1662	—171	—251	„	„
	0,4	2413	2244	2166	—169	—247	„	„
	0,5	2913	2646	2640	—267	—273	„	„
2	0,0	141	189	157	+ 39	+ 16	Hirn	Hund
	0,1	641	560	486	+ 19	—155	„	„
	0,2	1141	1038	994	—103	—147	„	„
	0,3	1641	1550	1482	— 91	—159	„	„
	0,4	2141	2006	1962	—135	—179	„	„
	0,5	2641	2440	2444	—201	—197	„	„
3	0,0	149	185	166	+ 36	+ 17	Leber	„
	0,1	649	658	580	+ 9	— 69	„	„
	0,2	1149	1045	1048	—104	—101	„	„
	0,3	1649	1446	1418	—203	—231	„	„
	0,4	2149	1920	1956	—229	—193	„	„
	0,5	2649	2380	2400	—269	—249	„	„
4	0,0	178	174	172	— 4	— 6	„	Kaninchen
	0,1	678	676	534	— 2	—144	„	„
	0,2	1178	1102	1011	— 78	—167	„	„
	0,3	1678	1580	1484	— 98	—196	„	„
	0,4	2178	1940	1990	—238	—188	„	„
	0,5	2678	—	2482	—	—196	„	„

Nur im Skelettmuskel von Hund und Kaninchen erfolgt eine nicht unerhebliche Milchsäurenachbildung. In einer Reihe von Versuchen nimmt der Milchsäuregehalt unter Sauerstoff deutlich ab.

Tabelle XIII. Hirn (Rind).

Versuchsanordnung	Milchsäure in mg-%			Differenz Milchsäure	
	nach 0 Std.	nach 3 Std.		Vakuum	O_2
		Vakuum	O_2		
Ohne Zusatz	241	227	218	− 14	− 23
0,1 % Laktat	741	690	684	− 51	− 57
0,2 % „	1241	1196	1016	− 45	−225
0,3 % „	1741	1647	1546	− 94	−195
0,4 % „	2241	2052	2024	−189	−217
0,5 % „	2741	2538	2412	−203	−329
Monobromacetat	241	187	187	− 54	− 54
„ + 0,1 % Laktat	741	702	680	− 39	− 51
„ + 0,2 % „	1241	1006	1090	−235	−151
„ + 0,3 % „	1741	1494	1530	−247	−211
„ + 0,4 % „	2241	2016	2010	−225	−231
„ + 0,5 % „	2741	2196	2295	−545	−446
Na-Fluorid	241	205	201	− 36	− 40
„ + 0,1 % Laktat	741	702	708	− 39	− 33
„ + 0,2 % „	1241	1150	1140	− 81	−101
„ + 0,3 % „	1741	1574	1620	−167	−121
„ + 0,4 % „	2241	2042	2088	−199	−153
„ + 0,5 % „	2741	2403	2439	−338	−302

Tabelle XIV. Skelettmuskel (Kaninchen).

Versuchsanordnung	Milchsäure in mg-%			Differenz Milchsäure	
	nach 0 Std.	nach 3 Std.		Vakuum	O_2
		Vakuum	O_2		
Ohne Zusatz	712	745	725	+ 33	+ 13
0,1 % Milchsäure	1212	1234	1220	+ 22	+ 8
0,2 % „	1712	1652	1670	− 60	− 42
0,3 % „	2712	2050	2042	−162	−170
0,4 % „	2712	2500	2542	−212	−170
0,5 % „	3212	3120	3060	− 98	−152
Monobromacetat	712	680	680	− 32	− 32
„ + 0,1 % Milchsäure	1212	1190	1160	− 22	− 52
„ + 0,2 % „	1712	1652	1630	− 60	− 82
„ + 0,3 % „	2212	1910	2062	−302	−150
„ + 0,4 % „	2712	2416	2480	−296	−232
„ + 0,5 % „	3212	3040	2960	−172	−252

Das Bild ändert sich, wenn die Konzentration der Milchsäure durch Laktatzusatz erhöht wird (Tabellen XII — XIV). Im Versuch mit Hirn (Tabelle XIII) wurde außerdem die Nachbildung der Milchsäure durch Monobromacetat (1 : 500) und Natriumfluorid (1 : 500) unterdrückt, desgleichen im Skelettmuskelversuch (Tabelle XIV) durch Monobromacetat.

Die Versuchsbedingungen liegen in diesen Versuchen insofern besonders günstig, als in allen Fällen die Milchsäurenachbildung im Vakuum nur sehr gering ist. In dem Leberversuch (Versuch 4, Tabelle XII) und im Hirnversuch (Tabelle XIII) haben die Milchsäurewerte im Vakuum nicht zugenommen. Bei Zusatz von Laktat zeigt sich mit und ohne Sauerstoff ein Milchsäureschwund, der besonders bei höherem Milchsäuregehalt hervortritt. Der Unterschied zwischen den Sauerstoff- und Vakuumversuchen besteht darin, daß ohne Zusatz von Monobromacetat und Fluorid der Milchsäureschwund bei niedrigen Laktatkonzentrationen unter Sauerstoff höher ist als ohne Sauerstoff. Mit ansteigender Laktatkonzentration gleicht sich der Milchsäureschwund mit und ohne Sauerstoff an, ja es kann sogar der Fall eintreten, daß im Vakuum mehr Milchsäure verschwindet als in Sauerstoff. Jedoch geht der Milchsäureschwund nicht parallel mit der Laktatkonzentration. Er kann wie in Tabelle XIV bei weiterer Erhöhung des Laktatgehaltes wieder absinken. Im allgemeinen finden wir den höchsten Milchsäureschwund bei dem größten Anfangsgehalt des Gewebes an Milchsäure. Die größte Milchsäureabnahme beobachten wir im Hirnversuch der Tabelle XIII unter der Monobromacetatwirkung — 545 mg-% im Vakuum und — 446 mg-% im Sauerstoff.

Aus diesen Versuchen glauben wir entnehmen zu dürfen, daß die Milchsäure im Warmblütergewebe nicht verbrannt wird, da der Milchsäureschwund auch unter anaeroben Bedingungen von der gleichen Größenordnung ist wie in Sauerstoff.

Unter den Bedingungen des zerkleinerten Gewebes kommt es nicht zur Resynthese von Kohlenhydraten. Wenn auch natürlich nicht ausgeschlossen werden kann, daß bei Sauerstoffgegenwart Milchsäure oxydativ abgebaut wird, so liegt doch, da auch anaerob Milchsäuremengen in der gleichen Größenordnung verschwinden. der Gedanke sehr nahe, daß der gleiche Mechanismus aerob und anaerob wirksam wird. In welcher Weise die Milchsäure zum Verschwinden gebracht wird, bleibt dahingestellt. Es kommt einmal der Weg der Dehydrierung der Milchsäure in Betracht, bei der zunächst noch hypothetische Wasserstoffakzeptoren des Gewebes beteiligt sein müßten oder aber der Weg

über Methylglyoxal oder andere Triosen. Man könnte also die Annahme machen, daß zunächst einmal die Milchsäure durch die Methylglyoxalase in Methylglyoxal zurückverwandelt würde und daß dann zwei Moleküle des entstandenen Methylglyoxals sich nach Art einer Cannizarro'schen Reaktion zu 1 Molekül Brenztraubensäure und 1 Molekül Glyzerin- bzw. Milchsäurealdehyd umlagert. Für beide Möglichkeiten lassen sich unseres Erachtens Belege aus dem Schrifttum beibringen. Hahn und Mitarbeiter[13]) fanden, daß Hefeextrakt, der eine stark wirksame Milchsäuredehydrase enthält, Milchsäure unter Sauerstoffabschluß und bei Sauerstoffgegenwart nicht in Brenztraubensäure umwandelt, wohl aber nach Zusatz von Methylenblau als Wasserstoffakzeptor. Die Brenztraubensäurebildung aus Milchsäure ist hier ein echter Dehydrierungsvorgang. Unter anaeroben Bedingungen und bei Fehlen eines Wasserstoffakzeptor (Methylenblau) tritt keine Brenztraubensäurebildung durch Hefeextrakt auf. Im letzteren Falle wäre die zweite Möglichkeit des Milchsäureschwunds auszuschließen. Im Gegensatz zur Milchsäuredehydraselösung aus Hefe bauen die lebenden Hefezellen und Trockenhefe[14]) die Milchsäure leicht oxydativ ab, nicht aber unter Sauerstoffabschluß ohne Zusatz von Methylenblau. Diese mit Hefe angestellten Versuche sagen nichts über das physiologische Geschehen im Tierkörper aus. Hahn, Fischbach und Haarmann[15]) stellten fest, daß in schonender Weise mit Phosphatpufferlösung ausgewaschene Skelettmuskulatur nach Laktatzusatz keine oder nur geringe Mengen Brenztraubensäure bildet, dagegen aber bei Zusatz von Methylenblau. Dieser Befund spricht für eine Dehydrierung der Milchsäure. In nicht ausgewaschener Muskulatur tritt ohne Laktatzusatz im Vakuum eine erhebliche Bildung von Brenztraubensäure auf, die durch Zusatz von Methylenblau sehr gesteigert wird. Die Ausbeute an Brenztraubensäure läßt sich durch Laktat mit und ohne Zusatz von Methylenblau weiter steigern, und zwar ist die Mehrbildung in beiden Fällen annähernd gleich. Dieser Befund spricht dafür, daß eine Dehydrierung der Milchsäure durch das Methylenblau nicht stattgefunden hat. Hierfür sprechen auch die folgenden von uns an der Skelettmuskulatur des Kaninchens angestellten Versuche (Tabelle XV). Die Milchsäurewerte mit und ohne Methylenblau sind in Sauerstoff und unter anaeroben Bedingungen gleich. Das Methylenblau hat mithin die Milchsäure nicht durch Dehydrierung verändert. Bildet man die Differenzen der einander ent-

[13]) Hahn, Fischbach und Niemer: Z. f. Biol. 94, 58, 1933.
Hahn und Fischbach: ebenda 95, 155, 1934.
[14]) Hahn und Dürr: Z. f. Biol. 95, 298, 1934.
[15]) Hahn, Fischbach und Haarmann: ebenda 88, 516, 1928.

sprechenden Versuche mit und ohne Laktatzusatz, so sieht man, daß diese Differenz bei Digestion des Gewebes kleiner geworden ist als in den direkten Versuchen. Bei höherer Laktatkonzentration wird also der Milchsäureschwund größer, was auch dann der Fall, ist, wenn wie in Versuch 2 ohne Zusatz von Monobromacetat eine Milchsäurebildung auftritt.

Unsere Befunde haben Gültigkeit nur für Organbrei. Ob auch im lebenden Organismus die Milchsäure nicht oxydativ abgebaut wird, ist damit nicht erwiesen. Es ist durchaus mit der Möglichkeit zu rechnen, daß hier die Verhältnisse anders liegen. Es sei z. B. daran erinnert, daß nach den Untersuchungen von Hahn[16]) eine Resynthese der Milchsäure zu Kohlenhydrat nur in der intakten Muskelzelle stattfindet, nicht aber im Muskelbrei. Für die Beurteilung der Gewebsbreiversuche muß in Betracht gezogen werden, daß im allgemeinen bei der Zellzertrümmerung alle Abbauvorgänge beschleunigt verlaufen, wodurch naturgemäß Vorgänge entgegengesetzter Richtung überdeckt werden können, z. B. Zuckerbildung in Leberbrei, gesteigerte Sauerstoffatmung in Muskelbrei, gesteigerter autolytischer Eiweißabbau usw.

Tabelle XV. Skelettmuskel (Kaninchen).

	Vakuum		O_2	
	Milchsäure in mg-%	Differenz Milchsäure	Milchsäure in mg-%	Differenz Milchsäure
Direkter Versuch	382	600	675	1641
Direkter Versuch + Laktatzusatz . .	982		2316	
Nullversuch	680		1116	1326
Nullversuch + Laktatzusatz	—		2442	
Monobromacetat	298		780	1305
Monobromacetat + Laktatzusatz . .	786	488	2085	
0,4 % Methylenblau	670		—	
0,4 % „ + Laktatzusatz . .	—		2469	
0,4 % „ + Monobromacetat	285	518	768	1326
0,4 % „ + Monobr. + Laktatzus.	803		2094	

[16]) Hahn, Belmonte und Niemer: Z. f. Biol. 91, 491, 1931. Hahn, Fischbach und Niemer: ebenda 92, 535, 1932.

Zusammenlassung.

Es wurden in Versuchen an dem gleichen Material die Milchsäurebildung und Kohlenhydratabnahme unter Sauerstoffabschluß und in Sauerstoffgegenwart untersucht. Für die einzelnen Organe und Versuchstiere bestehen erhebliche Unterschiede. Sauerstoff führt zu keiner Vermehrung des Milchsäuregehaltes im Herzmuskel (Rind und Hund), im Skelettmuskel vom Rind und im Hirngewebe vom Hund, nicht aber im Skelettmuskel vom Kaninchen und Hund. Werden Glukose und Glykogen zugesetzt, so bleiben die Milchsäurewerte in Sauerstoff gleich. Eine Ausnahme bildet die Skelettmuskulatur vom Kaninchen und Hirn (Hund). Im Skelettmuskel vom Kaninchen ist die Milchsäurebildung nach Glukose- und Glykogenzusatz in Sauerstoff niedriger als unter Sauerstoffabschluß. Im Hirngewebe hingegen wird aus Glukose sowohl aerob als auch anaerob die gleiche Milchsäuremenge nachgebildet. Hirngewebe besitzt also ein Verhalten, wie es für bösartige Tumoren als charakteristisch angesehen wird.

Die Kohlenhydratabnahme ist unter Sauerstoffabschluß meist erheblich größer, als der gebildeten Milchsäure entspricht.

In Sauerstoff nehmen im Rindsmuskel die Kohlenhydrate weniger ab als bei Sauerstoffabschluß; im Hunde- und Kaninchenmuskel dagegen ist die Kohlenhydratabnahme in Sauerstoff und im Vakumm gleich. Im Herzmuskel vom Rind ist die Glukoseabnahme in Sauerstoff gegenüber im Vakuum sehr erheblich gesteigert, im Hundeherzen aber gehemmt. Der oxydative Glukoseschwund ist im Hirn großer als die anaerobe Glukoseabnahme. Der oxydative Glykogenabbau ist im Rindermuskel geringer als der anaerobe, während er im Skelettmuskel vom Kaninchen und im Herzmuskel vom Rind gleich groß ist.

Nicht unterdrückt wird durch Sauerstoff die Milchsäurebildung aus Brenztraubensäure und Methylglyoxal, ferner nicht aus Fumar- und Bernsteinsäure. Für die beiden letzten Säuren ist die Milchsäurenachbildung in Sauerstoff sogar größer als unter anaeroben Versuchsbedingungen, bei denen aus Bernsteinsäure keinerlei Milchsäure nachgebildet wird. Ein anaerober Übergang der Bernsteinsäure in Milchsäure findet nicht statt, sondern nur eine oxydative Umwandlung.

Unter Sauerstoffabschluß und in Gegenwart von Sauerstoff verschwindet auf Zusatz von Laktat die gleiche Milchsäuremenge im Gewebe. Die Milchsäure kann also auch anaerob in gleichem Umfange angebaut werden.

Lebenslauf.

Am 18. Mai 1906 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Brink zu Elberfeld geboren. In Opladen bei Köln besuchte ich zunächst 4 Jahre die Volksschule und anschließend das dortige Realgymnasium. Ostern 1925 erhielt ich das Zeugnis der Reife. Vom Sommersemester 1925 bis zum Wintersemester 1932 studierte ich an den Hochschulen Jena, Köln, Marburg und Münster Naturwissenschaften und Chemie und promovierte am 24. Februar 1932 in Marburg. Anschließend studierte ich Medizin an der Hochschule Münster, wo ich im Oktober 1933 das Physikum und im Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen ablegte.